

小细胞肺癌免疫治疗专家共识(2025 版)

中国临床肿瘤学会小细胞肺癌专家委员会 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会
通信作者:程颖,吉林省肿瘤医院胸部肿瘤内科,长春 130000, Email:jl.cheng@163.com;
王洁,国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤
医院内科,北京 100021, Email:zlhuxi@163.com

【摘要】 肺癌是全球发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一,小细胞肺癌是一种具有高度侵袭性的神经内分泌肿瘤,与严重的烟草暴露密切相关,占有肺癌类型的 13%~15%。小细胞肺癌具有生长迅速、易早期转移等特征,诊断时大约 70% 已经出现转移,为广泛期小细胞肺癌。1980—2018 年,化疗和放疗是小细胞肺癌主要的治疗策略。依托泊苷联合铂类化疗一直是小细胞肺癌一线标准治疗方案。尽管小细胞肺癌对初始治疗非常敏感,但绝大多数患者在 6 个月内出现疾病进展,而且复发后的治疗选择非常有限,中位生存时间也只有 8~10 个月左右。随着免疫检查点抑制剂尤其是程序性死亡受体配体 1 和程序性死亡受体 1 抑制剂的出现,为小细胞肺癌患者带来了新的希望,免疫检查点抑制剂联合化疗使广泛期小细胞肺癌患者的生存获得显著延长,成为广泛期小细胞肺癌一线治疗新的标准。目前,已有越来越多的免疫检查点抑制剂在国内获批用于治疗小细胞肺癌,这为小细胞肺癌患者提供了更多的治疗选择。为进一步规范小细胞肺癌免疫治疗临床实践,基于国内外指南、共识和相关循证医学证据,中国临床肿瘤学会小细胞肺癌专家委员会和中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会组织专家制定了《小细胞肺癌免疫治疗专家共识(2025 版)》,以期为中国临床医师提供参考和指导。

【关键词】 肺肿瘤; 小细胞肺癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 专家共识

Expert consensus on immunotherapy for small cell lung cancer (2025 edition)

Experts Committee on Small-Cell Lung Cancer of Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology, Multidisciplinary Cancer Diagnosis and Treatment Committee of Chinese Medical Doctor Association
Corresponding authors: Cheng Ying, Department of Thoracic Oncology, Jilin Cancer Hospital, Changchun 130000, China, Email: jl.cheng@163.com; Wang Jie, Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: zlhuxi@163.com

【 Abstract 】 Lung cancer is one of the malignant tumors with high morbidity and mortality worldwide. Small cell lung cancer (SCLC) is a highly aggressive neuroendocrine tumor that is closely associated with tobacco exposure, accounting for 13% to 15% of all lung cancer cases. It is characterized by a high proliferation rate and exceptional metastatic capacity. At the time of diagnosis, approximately 70% of the patients have metastasized and are classified as extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). From 1980 to 2018, chemotherapy and radiotherapy were the main treatment strategies for SCLC. Etoposide combined with platinum has remained the standard first-line treatment for ES-SCLC. Although SCLC is very sensitive to initial treatment, the majority of patients have disease progression within 6 months, and treatment options after recurrence are very limited, and the median survival time is only about 8-10 months. The advent of immune checkpoint inhibitors (ICIs), particularly programmed death-ligand 1 (PD-L1) and programmed death -1 (PD-1)

DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20240905-00383

收稿日期 2024-09-05 本文编辑 殷宝侠

引用本文:中国临床肿瘤学会小细胞肺癌专家委员会,中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会.小细胞肺癌免疫治疗专家共识(2025 版)[J].中华肿瘤杂志,2025,47(1):65-75. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240905-00383.



inhibitors, has brought new hope to patients with SCLC. PD-1/PD-L1 plus chemotherapy have significantly prolonged overall survival of patients with ES-SCLC, which has become the new standard of first-line treatment for ES-SCLC. Currently, a raised number of immune checkpoint inhibitors (ICIs) have been approved in China for the treatment of SCLC, providing more treatment options for SCLC patients. To further standardize the clinical practice of SCLC immunotherapy, the "Expert consensus on immunotherapy for SCLC (2025 edition)" has been developed based on domestic and international guidelines, consensus, and relevant medical evidence, aiming to provide reference and guidance for domestic clinicians.

【Key words】 Lung neoplasms; Small Cell Lung Cancer; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitors; Consensus

肺癌是全球发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一^[1]。小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)属于神经内分泌肿瘤,占有新发肺癌患者的13%~15%,具有生长快、侵袭性高、转移早、预后差等特点,约80%~85%的患者首次确诊时处于广泛期阶段^[2]。1980—2018年,化疗和放疗始终是SCLC重要的治疗策略。尽管SCLC对化疗和放疗高度敏感,依托泊苷联合铂类药物一线治疗的总体缓解率>50%,但大多数患者会在短期内复发,后线治疗药物选择和疗效均有限,SCLC的复发一直是临床治疗的棘手难题^[2]。

近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在广泛期SCLC(extensive-stage SCLC, ES-SCLC)的治疗中获得巨大成功,多项Ⅲ期研究证实,免疫联合化疗策略能为ES-SCLC患者带来显著的总生存获益,开启了ES-SCLC免疫治疗新时代,并被中国指南作为ES-SCLC一线标准治疗推荐^[3]。伴随着ICIs在ES-SCLC中的取得进展,局限期SCLC(limited-stage SCLC, LS-SCLC)的免疫治疗也成为研究的热点,免疫巩固治疗LS-SCLC也有一项Ⅲ期研究^[4]获得阳性结果,更多的Ⅲ期研究仍然在进行中。目前临床仍面临较多问题、缺乏高级别证据的指导,因此中国临床肿瘤学会小细胞肺癌专家委员会和中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会组织多学科专家对已有循证医学证据进行系统梳理和深入讨论,并结合临床经验形成专家共识,旨在为SCLC的免疫治疗提供规范化指导。

一、共识制定方法学

1. 专家组成员:本共识由中国临床肿瘤学会小细胞肺癌专家委员会和中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会共同发起,组织专家根据现有的国内外循证学依据和临床经验,广泛征集肿瘤科、呼吸科、外科、放疗科和病理科等多学科专家意见,最终由核心专家组讨论定稿。

2. 文献检索:本共识的文献检索数据库包括PubMed、Embase、中国知网和万方数据知识服务平台,英文检索词以“small cell lung cancer”,“SCLC”和“immunotherapy”,“immune checkpoint inhibitors”,“ICIs”为主;中文检索关键词以“小细胞肺癌”和“免疫治疗/免疫检查点抑制剂”为主。纳入研究涉及SCLC免疫治疗相关的系统性综述和荟萃分析、随机对照研究、队列研究、回顾性研究等,剔除重复文献、述评、编辑点评、来信、新闻报道等。检索时限为建库至2024年7月30日。

3. 共识形成方法:本共识中的循证医学证据等级评价参照了证据评价与推荐意见分级、制定和评价(grading of recommendations, assessment, development and evaluation, GRADE)分级标准,证据质量分为高、中、低和极低4个等级,推荐强度分为强和弱2个等级(表1),证据质量仅为决定推荐强度的因素之一,低质量证据亦有可能获得强推荐。召开专家研讨会,与会专家进行讨论、表决并提出修改意见[表决选择:(1)完全同意;(2)同意,有部分保留意见;(3)反对,有部分保留意见;(4)完全反对;以(1)+(2)表决人数>80%认为达成共识,纳入本共识意见]。

表1 GRADE系统的证据质量与推荐强度分级

证据级别和推荐强度	详细说明
证据质量分级	
高(A)	非常有把握:观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但亦有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限:观察值与真实值可能有较大差别
极低(D)	对观察值几乎无把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度等级	
强推荐(I)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱推荐(II)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

二、临床问题与共识建议

临床问题 1:ES-SCLC 免疫一线治疗有哪些可选择的方案?

共识意见 1:推荐程序性死亡受体 1(programmed cell death-1, PD-1)/程序性死亡受体配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)抑制剂联合铂类化疗作为一线治疗 ES-SCLC 的标准治疗方案,免疫药物包括阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、阿得贝利单抗、斯鲁利单抗、特瑞普利单抗、替雷利珠单抗(证据等级:高,推荐强度:强推荐)。

共识意见 2:推荐贝莫苏拜单抗联合安罗替尼及铂类化疗作为一线治疗 ES-SCLC 的标准治疗方案(证据等级:高,推荐强度:强推荐)。

有研究显示,PD-L1 抑制剂联合化疗一线治疗的 III 期研究均显著改善 ES-SCLC 患者的总生存时间(overall survival, OS)^[5-7]。IMpower133 研究:阿替利珠单抗+EC 方案(依托泊苷联合卡铂)化疗 4 周期联合治疗后阿替利珠单抗维持治疗^[5];CASPIAN 研究:度伐利尤单抗+依托泊苷联合顺铂/卡铂(EC/EP 方案),4 个周期联合治疗后度伐利尤单抗维持治疗^[6];CAPSTONE-1 研究:阿得贝利单抗+EC 方案,4~6 个周期联合治疗后阿得贝利单抗维持治疗^[7]。2020 年 2 月 13 日,国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准阿替利珠单抗联合 EC 方案用于 ES-SCLC 患者一线治疗的适应证;2021 年 7 月 14 日,NMPA 批准度伐利尤单抗联合 EC/EP 方案用于 ES-SCLC 患者一线治疗的适应证;2023 年 3 月 3 日,NMPA 批准阿得贝利单抗联合 EC 方案用于 ES-SCLC 患者一线治疗的适应证。

有研究显示,PD-1 抑制剂联合化疗一线治疗的 III 期研究显著改善 ES-SCLC 患者的 OS。如:ASTRUM-005 研究:斯鲁利单抗+EC 方案,4 周期联合治疗后斯鲁利单抗维持治疗^[8];EXTENTORCH 研究:特瑞普利单抗+EC/EP 方案,4~6 个周期联合治疗后特瑞普利单抗维持治疗^[9];RATIONALE-312 研究:替雷利珠单抗+EC/EP 方案,4 周期联合治疗后替雷利珠单抗维持治疗^[10]。2023 年 1 月 17 日,NMPA 批准斯鲁利单抗联合 EC 方案用于 ES-SCLC 患者一线治疗的适应证;2024 年 6 月 12 日,NMPA 批准特瑞普利单抗联合 EC/EP 方案用于 ES-SCLC 患者一线治疗的适应证;2024 年 6 月 28 日,NMPA 批准替雷利珠单抗联合 EC/EP 方案用于 ES-SCLC 患者一线治疗的适应证^[10]。

ETER701 研究是一项随机、双盲、平行对照、多中心 III 期临床研究,纳入既往未经系统治疗的 ES-SCLC 受试者,按照 1:1:1 随机分配至 3 个治疗组,贝莫苏拜单抗+安罗替尼+EC 方案、安慰剂+安罗替尼+EC 方案、安慰剂+安慰剂+EC 方案,主要终点为 OS 和无进展生存时间(progression-free survival, PFS)^[11]。中位随访时间 14.0 个月,与安慰剂+安罗替尼+EC 方案相比,贝莫苏拜单抗+安罗替尼+EC 方案显著改善了中位 PFS(6.9 和 4.2 个月, $HR=0.32, P<0.0001$)和中位 OS(19.3 和 11.9 个月, $HR=0.61, P=0.0002$)^[11]。与安慰剂组相比,四药联合组在客观缓解率(objective response rate, ORR;分别为 81.3% 和 66.8%)和应答持续时间(分别为 5.8 和 3.1 个月)方面均显示出显著获益^[11]。此外,四药联合模式在安全性方面也显示出良好的可耐受、可管理性^[11]。在 ES-SCLC 的一线治疗中,免疫联合化疗基础上加用抗血管生成药物安罗替尼获得了历史上最长的 OS 数据。2024 年 5 月 9 日,NMPA 批准贝莫苏拜单抗联合安罗替尼、EC 方案用于 ES-SCLC 患者一线治疗的适应证。

BEAT-SC 研究是一项随机、安慰剂对照、双盲 III 期研究,评估阿替利珠单抗+EC(AEC 方案)联合贝伐珠单抗对比安慰剂联合 AEC 方案一线治疗 ES-SCLC 的疗效和安全性,研究的主要终点是研究者评估的 PFS^[12]。中位随访 10.2 个月时,与安慰剂+AEC 方案相比,贝伐珠单抗+AEC 方案显著延长中位 PFS(5.7 和 4.4 个月, $HR=0.70, P=0.006$),首次 OS 分析时的 OS 数据尚不成熟,与安慰剂+AEC 组相比,贝伐珠单抗+AEC 组未能改善中位 OS(13.0 和 16.6 个月, $HR=1.22$),研究将进一步进行后续随访 OS 数据^[12]。

临床问题 2:ES-SCLC 免疫联合化疗一线治疗中增加胸部放疗的疗效和安全性如何?

共识意见:推荐符合标准的 ES-SCLC 患者参加免疫一线治疗联合胸部放疗的临床试验(证据等级:低,推荐强度:弱推荐)。

胸部巩固放疗能够提高 ES-SCLC 局部控制率,改善 2 年的生存率^[13]。放疗与免疫治疗存在协同作用。免疫一线治疗的基础上增加胸部放疗成为 ES-SCLC 一线治疗的重要研究方向。

免疫联合化疗诱导治疗后巩固胸部放疗目前仅有几项小样本研究公布结果。一项胸部放疗(≥ 30 Gy/分 10 次完成或 ≥ 50 Gy/分 25 次完成)和阿得贝利单抗巩固治疗 ES-SCLC 的 II 期研究纳入了

67 例患者,45 例患者接受了胸部放疗,中位 PFS 为 10.1 个月,中位 OS 为 21.4 个月,2 年生存率为 39.7%, ≥ 3 级治疗相关的不良事件(treatment-related adverse events, TRAEs)为 58.0%, ≥ 3 级肺炎为 6.0%^[14]。提示免疫联合化疗后维持胸部放疗,具有良好的疗效且不良反应可接受,值得进一步进行探索。TREASURE 研究是一项 II 期随机对照研究,在阿替利珠单抗联合化疗一线治疗没有进展的 ES-SCLC 中比较了胸部放疗联合阿替利珠单抗治疗与阿替利珠单抗治疗的疗效和安全性。这项研究虽然没有观察到新的安全性信号,但联合治疗组有更高的严重不良事件和死亡事件^[15]。提示胸部放疗联合免疫巩固治疗需要更多的数据支持。

MATCH 研究是一项低剂量胸部放疗(15Gy/分 5 次完成,每日 1 次)同步阿替利珠单抗联合化疗一线治疗 ES-SCLC 的 II 期研究^[16]。研究纳入 56 例患者,ORR 为 87.5%,中位 PFS 为 6.9 个月,OS 仍然没有达到, ≥ 3 级肺炎的发生率为 3.6%,因肺炎、肺栓塞导致死亡 1 例^[16]。另一项 II 期研究(LEAD)也探索了低剂量胸部放疗(15 Gy/分 5 次完成,每日 1 次)同步度伐利尤单抗和化疗一线治疗 ES-SCLC 的疗效和安全性^[17]。研究纳入 30 例患者,中位 PFS 为 8.3 个月,OS 仍然没有达到, ≥ 3 级治疗出现的不良事件(treatment-emergent adverse events, TEAEs)发生率为 80%,3 例 TEAEs 导致的死亡^[17]。

现有的证据提示,胸部放疗可能增加免疫联合化疗一线治疗 ES-SCLC 的疗效,但胸部放疗的介入时机,胸部放疗的剂量,分割方式需要进一步探索,安全性需要进一步评估。

临床问题 3:LS-SCLC 是否能够从免疫治疗中获益?

共识意见 1:推荐同步放化疗后无进展的 LS-SCLC 患者,使用度伐利尤单抗巩固治疗,治疗时间为 2 年(证据等级:高,推荐强度:强推荐)。

共识意见 2:推荐符合标准的 LS-SCLC 患者参加从诱导治疗开始免疫治疗的临床试验(证据等级:低,推荐强度:弱推荐)。

共识意见 3:推荐接受度伐利尤单抗巩固治疗的 LS-SCLC 患者进行预防脑照射(prophylactic cranial irradiation, PCI)治疗(证据等级:中,推荐强度:强推荐)。

近年来,在同步放化疗的基础上增加免疫治疗的研究成为 LS-SCLC 的研究热点。ADRIATIC 研究是一项国际多中心的 III 期研究,纳入了完成同步放

化疗后没有进展的 LS-SCLC 患者,分别接受度伐利尤单抗、度伐利尤单抗联合替西木单抗或者安慰剂进行巩固治疗,最多 2 年^[4]。主要终点为度伐利尤单抗与安慰剂组比较的经独立评审委员会评估的 PFS 和 OS。这项研究一共纳入了来自 19 个国家的 730 例患者,其中中国纳入 120 例。首次期中分析的结果显示,度伐利尤单抗组和安慰剂组分别纳入了 264 例和 266 例患者,III 期的患者大约占 87%,度伐利尤单抗组和安慰剂组中位的 OS 分别为 55.9 和 33.4 个月,2 年生存率分别为 68.0% 和 58.5% ($HR=0.73$, 95% CI : 0.57 ~ 0.93, $P=0.0104$),中位 PFS 分别为 16.6 和 9.2 个月 ($HR=0.76$, 95% CI : 0.61 ~ 0.95, $P=0.0161$),24 个月无进展生存率分别为 46.2% 和 34.2%;两组 ≥ 3 级不良事件发生率是相似的,分别为 24.4% 和 24.2%,度伐利尤单抗组免疫相关不良事件的发生率为 32.1%,3/4 级的免疫相关不良事件的发生率为 5.3%^[4]。ADRIATIC 研究首次证实了在同步放化疗后免疫巩固治疗给 LS-SCLC 带来 PFS 和 OS 的双重获益。

阿得贝利单抗联合同步放化疗治疗 LS-SCLC 的 III 期研究中,阿得贝利单抗与第 1 周期化疗同步给予,胸部放疗在第 3 周期开始时介入,研究分为安全性导入和随机对照两部分^[18]。安全性导入部分纳入 28 例患者,安全性方面最常见的不良反应是血液学不良反应,治疗相关的肺炎的发生率为 14.3%,均为 2 级,没有不可预期的不良反应,中位 PFS 达到 17.9 个月,2 年生存率为 64.3%^[18],诱导部分的数据支持进一步开展随机对照研究,目前这项研究的随机对照部分已经完成入组。

围手术期免疫治疗为可手术的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)带来显著获益,在 LS-SCLC 中也开始探索围术期免疫治疗的价值。NeoSCI 研究是一项阿替利珠单抗联合化疗新辅助或者转化治疗 LS-SCLC 的多中心单臂 II 研究^[19]。17 例患者符合方案,13 例患者接受手术治疗,病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率达到 61.5%,主要病理学缓解(major pathological response, MPR)率为 92.3%,pCR 患者的中位 OS 和接受手术患者的中位无事件生存时间(event-free survival, EFS)尚未达到;然而,非 pCR 患者的中位 OS 为 18.2 个月,非手术患者的中位 EFS 为 9.5 个月^[19]。LungMate-005 研究探索了贝莫苏拜单抗+EC 方案化疗诱导治疗后手术或放疗的安全性和疗效。手术队列共有 21 例患者,9 例(42.9%)患者达到

pCR, 13 例(61.9%)患者达到 MPR^[20]。以上小样本研究提示,围术期免疫治疗用于可手术 LS-SCLC 具有良好的病理缓解获益,但需要更长时间的随访明确 OS 是否获益,也需要大样本研究证实。

在化疗时代,诱导治疗有效的 LS-SCLC 患者,接受 PCI 能够降低脑转移的发生率,改善生存。在免疫治疗时代,PCI 的价值、联合免疫治疗的安全性数据非常有限。ADRIATIC 研究中度伐利尤单抗治疗组大约 54% 的患者接受了 PCI 治疗,接受 PCI 治疗的患者 OS 仍然没有达到,中位 PFS 为 28.2 个月,未接受 PCI 的患者中位 OS 和 PFS 分别为 37.3 和 9.1 个月,显示出接受 PCI 治疗有获益的趋势;接受 PCI 治疗和未接受 PCI 治疗的患者 3~4 级不良事件发生率分别为 28.4% 和 19.8%,接受 PCI 治疗的患者 3~4 级不良事件发生率更高,但是不良事件导致的停药方面,接受 PCI 治疗和未接受 PCI 治疗的患者发生率相似(分别为 17.0% 和 15.7%)^[21]。但是 ADRIATIC 研究并没有将度伐利尤单抗巩固治疗组接受 PCI 治疗与没有接受 PCI 治疗患者的疗效和安全性作为预设的亚组进行分析,PCI 在 LS-SCLC 免疫治疗的作用和安全性需要开展前瞻性研究明确。

临床问题 4: 复发 SCLC 有哪些新的免疫治疗可选?

共识意见 1: 推荐塔拉妥单抗作为复发 SCLC 的治疗选择(证据等级:中,推荐强度:弱推荐)。

共识意见 2: 推荐符合标准的 SCLC 患者加入靶向 Delta 样蛋白 3 (delta-like protein 3, DLL3) 的双特异性 T 细胞连接器(bispecific T cell engagers, BiTEs)、双抗、BTLA 抑制剂等新药的临床试验(证据等级:低,推荐强度:弱推荐)。

BiTEs 由靶向肿瘤细胞抗原的单链可变片段(scFv)与靶向 T 细胞上 CD3 的另一个 scFv 和延长半衰期的片段(Fc)组成,可诱导不依赖主要组织相容性复合物-I (major histocompatibility complex I, MHC-I) 的 T 细胞活化,导致肿瘤细胞溶解^[22]。DLL3 是 NOTCH 信号的抑制性配体,与 SCLC 发生发展密切相关。与正常组织相比,SCLC 中 DLL3 高表达,是 SCLC 潜在的治疗靶点^[23]。塔拉妥单抗是一种靶向 DLL3 的 BiTEs^[24]。塔拉妥单抗治疗既往复发 SCLC 的 II 期研究(DeLLphi-301)评估了 10 mg 和 100 mg 两个剂量的疗效和安全性,两组分别有 100 例和 88 例患者可评估,其中既往接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的患者分别为 73 例和 62 例,脑

转移的患者分别有 23 例和 32 例,10 mg 组和 100 mg 组的 ORR 分别为 40% 和 32%,中位 PFS 分别为 4.9 和 3.9 个月,10 mg 组中位的 OS 为 14.3 个月,100 mg 组中位的 OS 仍然没有达到, ≥ 3 级的 TRAEs 两组分别为 26% 和 33%,细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)发生率分别为 51% 和 61%,多数为 1~2 级, ≥ 3 级 CRS 发生在 100 mg 剂量组,为 6%^[23]。提示塔拉妥单抗 10 mg 治疗复发 SCLC 具有持久的抗肿瘤活性且安全性容易管理。2024 年 5 月,美国食品药品监督管理局加速批准塔拉妥单抗用于治疗在铂类化疗期间或之后进展的 SCLC 患者。美国国立综合癌症网络 2024 年第 3 版 SCLC 治疗指南中也将塔拉妥单抗作为 SCLC 二线治疗推荐^[25]。塔拉妥单抗对脑转移的 SCLC 患者也初见疗效,DeLLphi-301 研究中 10 mg 剂量组 23 例基线存在脑转移,塔拉妥单抗治疗全身的 ORR 为 52%,中位 PFS 和中位 OS 分别为 6.7 和 14.3 个月^[24]。研究也评估了塔拉妥单抗颅内抗肿瘤活性,按照改良的神经肿瘤缓解评估标准,基线时 17 例患者(10 mg 组:3 例,100 mg 组:14 例)中枢神经系统(central nervous system, CNS)病灶 ≥ 10 mm, CNS 肿瘤缩小 $\geq 30\%$ 的患者 10 例,颅内病灶控制率为 94%,3 例发生颅内病灶进展,塔拉妥单抗治疗脑转移 SCLC 显示初步抗肿瘤活性^[26]。塔拉妥单抗与标准治疗比较二线治疗 SCLC 的 III 期研究(DeLLphi-304)、塔拉妥单抗联合度伐利尤单抗维持治疗 ES-SCLC 的 III 期研究(DeLLphi-305)以及塔拉妥单抗巩固治疗 LS-SCLC 的 III 期研究(DeLLphi-306)均在进行中。

BI 764532 是另一款 DLL3 的 BiTEs,在 I 期研究中纳入 57 例 SCLC 患者,研究显示,在 $\geq 90 \mu\text{g/kg}$ 时显示抗肿瘤活性,其中 SCLC 患者的 ORR 为 26%^[27],这也是一款 SCLC 治疗充满希望的新药。靶向 DLL3 的三特性抗体 HPN328 治疗 SCLC 和其他神经内分泌肿瘤的 I/II 期研究纳入了 56 例 SCLC 患者,1 mg 起始剂量后 12 mg 或 24 mg 目标剂量组有 28 例 SCLC 可评价,ORR 为 39%,颅外应答率为 50%,CRS 通常发生在第 1 周期治疗,为 1~2 级^[28]。目前这项 I 期研究有多个候选剂量的单药治疗和联合治疗仍在探索。

PM8002 是一款靶向 PD-L1/血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) 的双特异性抗体。PM8002 联合紫杉醇治疗复发 SCLC 的 II 期研究纳入了 48 例患者,其中 22 例

(45.8%)接受过免疫治疗,经过中位 4.2 个月的随访,36 例可评价,总体的 ORR 达到 61.1%,中位 PFS 为 5.5 个月;未接受免疫治疗的患者 22 例可评价,ORR 为 72.7%,中位 PFS 为 5.9 个月,接受过免疫治疗的患者 14 例可评价,ORR 为 42.9%,中位 PFS 为 3.9 个月;安全性方面, ≥ 3 级 TRAEs 为 62.5%,肺炎的发生率为 12.5%,多数为 1/2 级,1 例为 5 级^[28]。PM8002 联合紫杉醇在复发 SCLC,包括既往接受免疫治疗的患者有良好的疗效^[29]。PM8002 联合化疗对比阿替利珠单抗联合化疗一线治疗 ES-SCLC 的 II/III 期研究在进行中。AK112 是靶向 PD-1/VEGF 双特异性抗体,2024 年 5 月获得 NMPA 的批准用于 NSCLC。AK112 联合化疗一线治疗 ES-SCLC 的 Ib 期研究纳入 35 例 ES-SCLC 患者,ORR 为 80%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 91.4%,中位 PFS 为 6.9 个月^[30]。

JS004 (Tifcemalimab) 是一款 BTLA 抑制剂。JS004 联合特瑞普利单抗治疗复发 SCLC 的 I/II 期研究中纳入 43 例患者,其中 15 例(34.9%)既往接受过抗 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗,40 例可评价,总体的 ORR 为 27.5%,DCR 为 55.0%^[29]。既往接受过免疫治疗的患者 ORR 为 15%,未经免疫治疗的患者 ORR 达 40.0%, ≥ 3 级 TEAEs 的发生率为 37.2%, ≥ 3 级免疫治疗相关不良反应的发生率为 4.7%^[31]。可见 JS004 联合特瑞普利单抗治疗复发 SCLC 具有良好的安全性,也显示出初步的疗效。JS004 联合特瑞普利单抗巩固治疗 LS-SCLC 的 III 期研究和 JS004 联合特瑞普利单抗和化疗一线治疗 ES-SCLC 的 I/II 期研究正在进行中。

临床问题 5: 脑转移、肝转移、功能状态(performance status, PS)评分差的患者,老年患者以及转化性 SCLC 能否从免疫治疗中获益?

共识意见 1: 推荐脑转移患者依据是否有症状进行治疗,如果无中枢系统症状,可以先行化疗 $\pm$ 免疫等全身治疗,之后行颅脑放疗;如果有中枢系统症状,则应先行颅脑放疗,症状稳定后再开始全身治疗(证据等级:低,推荐强度:弱推荐)。

共识意见 2: 推荐肝转移患者接受免疫联合化疗或者贝莫苏拜单抗联合安罗替尼和化疗治疗(证据等级:低,推荐强度:弱推荐)。

共识意见 3: 推荐 PS 2 分或因疾病导致的 PS 3~4 分的患者,在充分知情同意基础上,使用 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗;非 SCLC 疾病导致的 PS 评分较差的患者,在对症治疗后,症状缓解,

一般情况改善,可以重新评估是否接受 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗(证据等级:低,推荐强度:弱推荐)。

共识意见 4: 推荐年龄 ≥ 65 岁的老年人 ES-SCLC 患者,在治疗前进行全面的体能状态评估,体能状态好的患者接受免疫联合 EC 方案治疗(证据等级:低,推荐强度:弱推荐)。

共识意见 5: 推荐转化性 SCLC 患者尝试 PD-1/PD-L1 抑制剂联合治疗(证据等级:低,推荐强度:弱推荐)。

脑转移是 SCLC 患者最常见的远处转移部位,发生脑转移的患者预后差,中位生存时间仅 4~5 个月。全脑放疗是 SCLC 脑转移的标准治疗选择,但疗效有限。一项研究对 32 例 SCLC 脑转移样本进行检测发现,93.8% 有淋巴细胞浸润,75% 样本中肿瘤细胞有 PD-L1 表达,34.4% PD-L1 表达超过 5%,分别有 25% 和 28.1% 的样本观察到浸润的 T 细胞和巨噬细胞上有 PD-L1 表达^[32],提示 SCLC 脑转移灶具有较为活跃的免疫微环境,可能从免疫治疗中获益。目前免疫治疗在 SCLC 脑转移患者的疗效主要来自 III 期研究亚组分析的数据和真实世界的研究、回顾性分析的结果。

目前 ES-SCLC 一线免疫治疗的 III 期随机对照研究中,纳入了无症状或者经治疗稳定的脑转移患者,比例在 0.4%~12.9% 之间。脑转移亚组的分析中,ASTRUM-005 研究($HR=0.61$, 95% CI : 0.33~1.13)^[8]、CASPIAN 研究($HR=0.69$, 95% CI : 0.35~1.31)^[6] 和 ETER701 研究($HR=0.64$, 95% CI : 0.29~1.41)^[11] 中,脑转移患者接受免疫治疗有获益趋势。在 CASPIAN 研究探索性分析中,与化疗相比,度伐利尤单抗联合化疗延长了脑部疾病进展或脑部放疗的时间^[33]。

一项真实世界研究纳入了 156 例初治 ES-SCLC 患者,50.6% 接受单纯化疗,49.4% 接受阿替利珠单抗联合化疗,两组患者基线特征差异无统计学意义^[34]。接受 PD-1/PD-L1 抑制剂的患者具有更好的颅内疾病控制,发生颅内进展的比例低于单纯化疗组(分别为 20.8% 和 34.2%),新发颅内病灶的比例也更低(分别为 18.2% 和 30.4%),中位颅内 PFS(分别为 11.7 和 8.2 个月, $P=0.003$)和 12 个月颅内无进展生存率(分别为 48.6% 和 30.2%, $P=0.001$)均显著延长^[34]。对年龄、初始转移部位和 PCI 等因素进行矫正后,结果仍保持一致。免疫组也显示出更佳的中位 OS 获益(分别为 12.6 和 10.2 个月, $P=0.001$)^[34]。

颅脑放疗是伴脑转移 SCLC 的重要治疗手段,目前尚缺乏前瞻性研究探索颅脑放疗联合化疗和 PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效和安全性。多项回顾性研究呈现不一致的结论,大部分研究支持颅脑放疗联合化疗和 PD-1/PD-L1 抑制剂能够改善颅内疾病控制^[31, 35-37]。

肝转移 SCLC 预后差,常规化疗疗效有限。目前缺少专门针对肝转移 SCLC 进行免疫治疗的研究。现有的 ES-SCLC 一线免疫治疗的Ⅲ期研究纳入肝转移患者的比例在 25%~41%^[6-11]。其中,ASTRUM-005 研究中肝转移患者接受斯鲁利单抗联合化疗有 OS 获益的趋势($HR=0.58$, 95% CI : 0.40~0.84)^[8]。RATIONALE-312 研究中肝转移患者接受替雷利珠单抗联合化疗也有 OS 获益趋势($HR=0.65$, 95% CI : 0.44~0.95)^[10]。ETER701 研究中肝转移患者接受贝莫苏拜单抗联合安罗替尼和化疗有 PFS 获益趋势($HR=0.36$, 95% CI : 0.24~0.53),但 OS 没有显著的获益($HR=0.79$, 95% CI : 0.53~1.18)^[11]。

在真实世界数据研究中,高达 1/3 的 SCLC 患者 PS 评分为 2 分,15% 的患者 PS 评分为 3~4 分。PD-1/PD-L1 联合化疗一线治疗 ES-SCLC 的Ⅲ期研究中,仅纳入了东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)PS 0~1 分的患者,对于 ECOG PS 评分 ≥ 2 分的患者,PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效和安全性数据较为有限^[38]。

一项回顾性研究分析了梅奥诊所医疗系统在 2016 年 1 月至 2021 年 1 月期间接受免疫联合化疗治疗的 ES-SCLC 患者的数据。共纳入 82 例患者,其中 26 例患者 ECOG PS 为 2~3 分^[39]。结果显示,ECOG PS 0~1 分组和 ECOG PS 2~3 分组 PFS 和 OS 均相似,中位 PFS 分别为 5.8 和 4.1 个月($P=0.2994$),中位 OS 分别为 10.6 和 9.3 个月($P=0.2718$)^[39]。回顾性研究提示部分 PS 2~3 分的患者可能从 PD-1/PD-L1 抑制剂中获益。

值得注意的是,ES-SCLC 中 ECOG PS 评分较差的患者具有异质性,部分患者因为疾病导致 PS 评分较差,而其他患者可能因为年龄或合并疾病导致 PS 评分较差,以上研究未对 PS 评分较差的原因进行区别和分析。因此对于疾病造成 PS 评分较差的患者,可能是潜在能够从 PD-1/PD-L1 抑制剂联合含铂化疗中获益的人群。

IMpower133、ASTRUM-005 研究和 ETER701 研究亚组分析中,年龄 ≥ 65 岁的患者接受免疫为基

础的治疗均有 OS 获益的趋势,提示年龄并不是 SCLC 患者接受免疫治疗的禁忌^[5,8,11]。一项 Meta 分析纳入了包括 IMpower133、CASPIAN、KEYNOTE-604 在内的 2 775 例患者,结果显示,在 ≥ 65 岁人群中,免疫联合化疗带来的 OS 获益与 < 65 岁人群相似, HR 分别为 0.84 和 0.86^[40]。也有真实世界研究探索了年龄更大的老年患者接受 PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效和安全性。一项研究中,98 例患者年龄 < 75 岁,57 例患者年龄 ≥ 75 岁, < 75 岁患者和 ≥ 75 岁患者的中位 PFS 分别为 5.1 和 5.5 个月,中位 OS 分别为 14.1 和 12.0 个月,差异无统计学意义^[41]。另一项真实世界研究使用 70 岁作为分组标准,老年组($n=36$;中位年龄 74 岁)和非老年组($n=29$;中位年龄 67 岁)中位 PFS(分别为 5.5 和 4.9 个月, $P=0.18$)和中位 OS(分别为 15.4 和 15.9 个月, $P=0.24$)差异均无统计学意义^[42]。两组患者安全性特征相似^[42]。尽管尚未有研究提示老年患者接受 PD-1/PD-L1 抑制剂的安全性风险更高,但是因为老年患者常伴有合并疾病,且器官功能储备相对较差,因此治疗过程中仍需密切关注 TRAE。

转化性 SCLC(transformed SCLC, T-SCLC)预后与原发 SCLC 相似,T-SCLC 缺少接受免疫治疗高级别的证据。目前的数据主要来自回顾性研究和病例报道。一项回顾性研究纳入 47 例表皮生长因子-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)耐药后的 T-SCLC 患者,其中 11 例接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗(I/O 组),36 例未接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗(Non-I/O 组);11 例接受 PD-1/PD-L1 抑制剂的 T-SCLC 患者中,9 例接受 ABCP(阿替利珠单抗+贝伐珠单抗+卡铂+白蛋白紫杉醇)治疗,2 例接受 ECT 方案(阿替利珠单抗+依托泊苷+卡铂)治疗,ORR 为 73% (8/11),中位 PFS 为 5.1 个月(95% CI : 2.8~7.4 个月)^[43]。I/O 组与非 I/O 组的中位 PFS 差异无统计学意义(分别为 5.1 和 4.1 个月, $HR=0.76$, 95% CI : 0.39~1.50, $P=0.45$)^[43]。然而,I/O 组的患者中位 OS 较非 I/O 组显著延长(分别为 20.2 和 7.9 个月, $HR=0.30$, 95% CI : 0.16~0.58, $P<0.01$)^[43],提示 T-SCLC 患者可能从 ICI 联合含铂化疗 $\pm$ 贝伐珠单抗治疗中获益。另一项回顾性研究纳入 21 例组织学类型发生转化后使用 ICI 的肺癌患者(12 例转化为高级别神经内分泌肿瘤,9 例转化为其他 NSCLC 亚型),15 例患者接受了 PD-1/PD-L1 单药治疗或纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗,ORR 为

7%, 中位 PFS 仅为 1.3 个月 (95 % *CI*: 0.7 ~ 1.8 个月), 6 例患者接受化疗联合 PD-1/PD-L1 抑制剂, 3 例患者达到部分缓解 (50%), 中位 PFS 为 5.6 个月^[44]。这一结果也提示 EGFR-TKI 耐药后的 T-SCLC 可能从 ICI 联合化疗中获益。

临床问题 6: SCLC 免疫治疗疗效能否预测?

共识意见: 推荐 SCLC 患者参加探索疗效预测标志物的研究, 为标志物指导的 SCLC 免疫治疗提供依据 (证据等级: 低, 推荐强度: 弱推荐)。

SCLC 免疫治疗疗效的预测标志物仍然在探索中。PD-L1 表达、肿瘤突变负荷这些常用的标志物在 SCLC 中未能预测免疫治疗的疗效。根据转录组中关键转录因子的表达不同, SCLC 可以分为 A、N、P、I 亚型^[45]。基于 IMpower133 研究的探索性分析, 所有 SCLC 的亚型都有从阿替利珠单抗联合化疗中获益的趋势, 与其他亚型相比, SCLC-I 亚型获益更显著 ($HR=0.566$, 95% *CI*: 0.321 ~ 0.998)^[45]。然而, 来自 CheckMate 032 研究^[46]和 KEYNOTE-604^[47]研究的回顾性分析中并没有证实 SCLC 分子亚型与免疫治疗疗效相关。一项小样本的回顾性分析显示, 肿瘤浸润淋巴细胞高 (tumor-infiltrating lymphocytes high, TIL high; 69/mm²) 的患者接受阿替利珠单抗联合化疗有更长的 PFS, 而且对 3 例 PFS 超过 1 年的患者分析发现, 患者均为 TIL high 的患者, 免疫组化分型是 A 亚型, 而 SCLC-P 患者即使是 TIL high 的患者对免疫治疗也没有持久应答^[48]。基于 CheckMate 032 研究的回顾性分析显示, 高表达抗原提呈机制基因谱与 SCLC 接受纳武利尤单抗 OS 获益显著相关, 与接受纳武利尤单抗+伊匹木单抗治疗有 OS 获益趋势^[46]。肿瘤组织中, 相对于 CD8⁺T 细胞 <1% 的患者, CD8⁺T ≥1% 的患者接受免疫治疗有更长的 OS, 另外 MHC-I 高表达 SCLC 也有免疫治疗 OS 获益的趋势^[46]。KEYNOTE-604 研究标志物分析显示, 无论化疗组还是免疫治疗组中高 T 细胞相关炎症基因表达的患者都有更长的 PFS 和 OS, 可能倾向是预后标志物, 而不是预测标志物^[47]。这项探索性分析中也评价了髓系抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 与疗效的相关性, 结果显示, 低单核型 MDSCs 和粒细胞型 MDSCs 的患者接受帕博利珠单抗联合化疗有更长的 PFS^[47], 这与既往研究中 MDSCs 肿瘤微环境中关键的免疫抑制因素一致, 但是否可以作为免疫联合化疗一线治疗疗效的预测标志物还有待进一步研究证实。ZFHX3 突变 SCLC 患者能从 PD-1/

PD-L1 联合化疗新辅助治疗中获益^[49]。另外, 阿替利珠单抗联合化疗的疗效取决于效应 T 细胞与肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 浸润的平衡, 低 TAM 但高效应 T 信号的神经内分泌 SCLC 患者接受免疫治疗有更长的 OS, 而高 TAM 和高效应性 T 信号的非神经内分泌-SCLC 接受免疫联合化疗并没有显著的 OS 获益^[50]。PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗治疗初治 ES-SCLC 的 III 期研究汇总数据见表 2。

三、结语

免疫治疗已在 SCLC 的临床管理中占据重要地位, 已贯穿于局限期、广泛期和复发期阶段的全程治疗, 为部分患者带来显著获益。近年来, 伴随着循证医学证据和临床实践经验的积累, 专家组撰写了该共识为国内 SCLC 患者免疫治疗管理和诊疗方案提供了参考性意见, 以期进一步提高我国 SCLC 的诊疗水平。

共识专家组组长 程颖 (吉林省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、王洁 (国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)

共识专家组成员 (按姓氏汉语拼音字母排序) 董晓荣 (华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心)、段建春 (中国医学科学院肿瘤医院山西医院内科)、樊旻 (复旦大学附属肿瘤医院放疗科)、范云 (浙江省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、郭其森 (山东第一医科大学附属肿瘤医院)、郭人花 (江苏省人民医院肿瘤科)、胡洁 (上海市老年医学中心 复旦大学附属中山医院闵行梅陇院区呼吸科)、黄诚 (福建省肿瘤医院内科)、李慧 (吉林省肿瘤医院肿瘤转化医学实验室)、刘基巍 (大连医科大学附属第一医院肿瘤科)、刘晓晴 (解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部)、刘云鹏 (中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、柳菁菁 (吉林省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、柳影 (吉林省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、卢铀 (四川大学华西医院胸部肿瘤科)、马丽霞 (吉林省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、史美祺 (江苏省肿瘤医院肿瘤内科)、宋勇 (东部战区总医院)、邬麟 (湖南省肿瘤医院)、杨润祥 (云南省肿瘤医院内二科)、于雁 (哈尔滨医科大学附属肿瘤医院呼吸内科)、张良 (吉林省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、张爽 (吉林省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、赵艳秋 (河南省肿瘤医院内科)

执笔人 张爽 (吉林省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、柳菁菁 (吉林省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、张良 (吉林省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、段建春 (中国医学科学院肿瘤医院山西医院内科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Han BF, Zheng RS, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53. DOI:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [2] Saltos A, Shafique M, Chiappori A. Update on the biology, management, and treatment of small cell lung cancer (SCLC) [J]. Front Oncol, 2020, 10: 1074. DOI: 10.3389/

表2 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗治疗初治广泛期小细胞肺癌的Ⅲ期研究汇总

抑制剂类型 及研究名称	治疗方案	患者 例数	ORR (%)	中位 PFS (月)	中位 OS(月)	2 年生存率 (%)	3 年生存率 (%)	≥3 级 TRAE 发生率(%)
PD-L1 单抗								
IMpower133 ^[5,51]	阿替利珠单抗+依托泊苷+卡铂	201	60.2	5.2	12.3	22	NE	58.1
	安慰剂+依托泊苷+卡铂	202	64.4	4.3	10.3	16	16	57.6
CASPIAN ^[52-53]	度伐利尤单抗+依托泊苷+卡铂/顺铂	268	68	5.1	12.9	22.9	17.6	46
	度伐利尤单抗+替西木单抗+依托泊 苷+卡铂/顺铂	268	58	4.9	10.4	22.9	15.3	55
	依托泊苷+卡铂/顺铂	269	58.0	5.4	10.5	13.9	5.8	52
CAPSTONE-1 ^[7,54]	阿得贝利单抗+依托泊苷+卡铂	230	70.4	5.9	15.3	30.9	21.1	85.7
	安慰剂+依托泊苷+卡铂	232	65.9	5.7	12.8	17.8	10.5	84.9
PD-1 单抗								
ASTRUM-005 ^[7]	斯鲁利单抗+依托泊苷+卡铂	389	80.2	5.7	15.4	43.1	—	33.2
	安慰剂+依托泊苷+卡铂	196	70.4	4.3	10.9	7.9	—	27.6 ^a
RATIONALE-312 ^[10]	替雷利珠单抗+依托泊苷+卡铂/顺铂	227	68	4.7	15.5	33	25	85
	安慰剂+依托泊苷+卡铂/顺铂	230	62	4.3	13.5	22	9	86
EXTENTORCH ^[9]	特瑞普利单抗+依托泊苷+卡铂/顺铂	223	—	5.8	14.6	—	—	89.6
	安慰剂+依托泊苷+卡铂/顺铂	219	—	5.6	13.3	—	—	89.4

注:PD-1 为程序性死亡受体 1; PD-L1 为程序性死亡受体配体 1; ORR 为客观缓解率; PFS 为无进展生存时间; OS 为总生存时间; TRAE 为治疗相关的不良事件; NE 为不可评估; ^a仅与斯鲁利单抗或安慰剂相关; —无无数据

fonc.2020.01074.

[3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO)小细胞肺癌诊疗指南 2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 48-51.

[4] Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2024, 391(14):1313-1327. DOI:10.1056/NEJMoa2404873.

[5] Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 379(23): 2220-2229. DOI:10.1056/NEJMoa1809064.

[6] Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 394(10212): 1929-1939. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6.

[7] Wang J, Zhou CC, Yao WX, et al. Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(6):739-747. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00224-8.

[8] Cheng Y, Han L, Wu L, et al. Effect of first-line serplulimab vs placebo added to chemotherapy on survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer: the ASTRUM-005 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2022, 328(12):1223-1232. DOI:10.1001/jama.2022.16464.

[9] Cheng Y, Zhang W, Wu L, et al. Toripalimab plus chemotherapy as a first-line therapy for extensive-stage small cell lung cancer: the phase 3 EXTENTORCH randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2024, 14: e245019. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.5019.

[10] Cheng Y, Fan Y, Zhao YQ, et al. Tislelizumab plus platinum and etoposide versus placebo plus platinum and etoposide as first-line treatment for extensive-stage SCLC (RATIONALE-312): a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, phase 3 clinical trial[J]. J Thorac Oncol, 2024, 19(7):1073-1085. DOI:10.1016/j.jtho.2024.03.008.

[11] Cheng Y, Chen JH, Zhang W, et al. Benmelstobart, anlotinib and chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized phase 3 trial[J]. Nat Med, 2024, 30(10):2967-2976. DOI:10.1038/s41591-024-03132-1.

[12] Ohe Y, Han BH, Nishio M, et al. BEAT-SC: a randomized phase III study of bevacizumab or placebo in combination with atezolizumab and platinum-based chemotherapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(Suppl 16):8001. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8001.

[13] Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial[J]. Lancet, 2015, 385(9962):36-42. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61085-0.

[14] Chen DW, Zou B, Li BT, et al. Adebrelimab plus chemotherapy and sequential thoracic radiotherapy as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC): a phase II trial[J]. EclinicalMedicine, 2024, 75:102795. DOI:10.1016/j.eclinm.2024.102795.

[15] Bozorgmehr F, Weykamp F, Overbeck TR, et al. 1988MO Recruitment discontinuation in TREASURE trial (thoracic radiotherapy with atezolizumab in small cell lung cancer extensive disease) due to unexpected safety data[J]. Ann Oncol, 2023, 34(Suppl 2):S1060. DOI: 10.1016/j.annonc. 2023.09.1219.

[16] Wang H, Yao ZR, Kang K, et al. Preclinical study and phase II trial of adapting low-dose radiotherapy to immunotherapy in small cell lung cancer[J]. Med, 2024, 5(10):1237-1254.e9. DOI:10.1016/j.medj.2024.06.002.

[17] Zhang Y, Xie Y, Gong M, et al. 194MO phase II study of low-dose radiation (LDRT) plus durvalumab (D) and etoposide/platinum (EP) as first-line treatment in

- ES-SCLC (LEAD): efficacy and safety results[J]. *ESMO Open*, 2024, 9(Suppl 3):102767. DOI:10.1016/j.esmoop.2024.102767.
- [18] Cheng Y, Wang H, Min X, et al. 198P Adebrelimab with concurrent chemoradiation (cCRT) for limited-stage small cell lung cancer (LS-SCLC): Safety run-in results of a phase III trial[J]. *ESMO Open*, 2024, 9(Suppl 3):102771. DOI:10.1016/j.esmoop.2024.102771.
- [19] Duan HT, Shi L, Shao CJ, et al. A multicenter, single-arm, open study of neoadjuvant or conversion atezolizumab in combination with chemotherapy in resectable small cell lung cancer (cohort study) [J]. *Int J Surg*, 2023, 109(9):2641-2649. DOI:10.1097/JS9.0000000000000501.
- [20] Sun F, Hu J, Li D, et al. 1991P Safety and effectiveness of surgery or radiotherapy after PD-L1 Inhibitor (TQB-2450) and chemotherapy induction therapy in patients with limited-stage small cell lung cancer: a phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2):S1062. DOI:10.1016/j.annonc.2023.09.1222.
- [21] Senan S, Spigel DR, Cho BC, et al. LBA81 Durvalumab (D) as consolidation therapy in limited-stage SCLC (LS-SCLC): outcomes by prior concurrent chemoradiotherapy (cCRT) regimen and prophylactic cranial irradiation (PCI) use in the ADRIATIC trial[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(Suppl 2):S1267-S1268. DOI:10.1016/j.annonc.2024.08.2324.
- [22] Huehls AM, Coupet TA, Sentman CL. Bispecific T-cell engagers for cancer immunotherapy[J]. *Immunol Cell Biol*, 2015, 93(3):290-296. DOI:10.1038/icb.2014.93.
- [23] Su PL, Chakravarthy K, Furuya N, et al. DLL3-guided therapies in small-cell lung cancer: from antibody-drug conjugate to precision immunotherapy and radioimmunotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1):97. DOI:10.1186/s12943-024-02012-z.
- [24] Ahn MJ, Cho BC, Felip E, et al. Tarlatamab for patients with previously treated small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(22):2063-2075. DOI:10.1056/NEJMoa2307980.
- [25] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Non-Small Cell Lung Cancer, 3Version. 2024 [EB/OL]. (2024-06-11) [2024-11-22]. https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- [26] Dingemans A, Ahn MJ, Blackhall FH, et al. DeLLphi-301: tarlatamab phase 2 trial in small cell lung cancer (SCLC)—Efficacy and safety analyzed by presence of brain metastasis[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl 16):8015. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8015.
- [27] Kuboki Y, Gambardella V, Capdevila J, et al. 75MO phase I trial of the DLL3/CD3 IgG-like T cell engager BI 764532 in patients (pts) with DLL3+ tumors: Focus on Asian pts [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 4):S1495. DOI:10.1016/j.annonc.2023.10.210.
- [28] Beltran H, Dowlati A, Jain P, et al. Interim results from a phase 1/2 study of HPN328, a tri-specific, half-life (T1/2) extended DLL3-targeting T-cell engager, in patients (pts) with neuroendocrine prostate cancer (NEPC) and other neuroendocrine neoplasms (NEN) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl 4):121. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.121.
- [29] Cheng Y, Qin Z, Meng X, et al. 1992P A phase II safety and efficacy study of PM8002 (anti-PD-L1 x VEGF-A bispecific) combined with paclitaxel as a second-line therapy for small cell lung cancer (SCLC) [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2):S1062. DOI:10.1016/j.annonc.2023.09.1223.
- [30] Chen ZW, Wu L, Wang QM, et al. Brief report: ivonescimab combined with etoposide plus carboplatin as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: results of a phase I b clinical trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 26:S1556-0864(24)02421-3. DOI:10.1016/j.jtho.2024.10.013.
- [31] Cheng Y, Wang J, Yu Y, et al. Phase I / II combination study of tifcemalimab with toripalimab in patients with refractory extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 16):8579. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8579.
- [32] Berghoff AS, Ricken G, Wilhelm D, et al. Tumor infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in brain metastases of small cell lung cancer (SCLC) [J]. *J Neurooncol*, 2016, 130(1):19-29. DOI:10.1007/s11060-016-2216-8.
- [33] Chen YB, Paz-Ares L, Reinmuth N, et al. Impact of brain metastases on treatment patterns and outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide in extensive-stage SCLC (CASPIAN): a brief report[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2022, 3(6):100330. DOI:10.1016/j.jtocrr.2022.100330.
- [34] Namgung Y, Lee K, Choi J, et al. 520P role of atezolizumab in controlling CNS progression in ES-SCLC[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 4):S1673-S1674. DOI:10.1016/j.annonc.2023.10.599.
- [35] Awidi M, Perimbeti S, Wang C, et al. 2009P CNS efficacy of immune checkpoint inhibitors when combined to stereotactic radiosurgery in extensive stage small cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2):S1070. DOI:10.1016/j.annonc.2023.09.1240.
- [36] Chang JY, Jing XQ, Hua Y, et al. Programmed cell death 1 pathway inhibitors improve the overall survival of small cell lung cancer patients with brain metastases[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(5):1825-1833. DOI:10.1007/s00432-022-04121-y.
- [37] Ma J, Tian YR, Hao SY, et al. Outcomes of first-line anti-PD-L1 blockades combined with brain radiotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer with brain metastasis[J]. *J Neurooncol*, 2022, 159(3):685-693. DOI:10.1007/s11060-022-04111-7.
- [38] Lattuca-Truc M, Timsit JF, Levra MG, et al. Trends in response rate and survival in small-cell lung cancer patients between 1997 and 2017[J]. *Lung Cancer*, 2019, 131:122-127. DOI:10.1016/j.lungcan.2019.03.028.
- [39] Agarwal M, Liu A, Almquist D, et al. Chemoimmunotherapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer and a poor performance status[J]. *Cancer*, 2023, 129(22):3546-3553. DOI:10.1002/cncr.34966.
- [40] Landre T, Chouahnia K, Des Guetz G, et al. First-line immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus chemotherapy alone for extensive-stage small-cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12:1758835920977137. DOI:10.1177/1758835920977137.
- [41] Takeda T, Yamada T, Kunimatsu Y, et al. Age-stratified analysis of first-line chemoimmunotherapy for extensive-stage small cell lung cancer: real-world evidence from a multicenter

retrospective study[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(5):1543. DOI:10.3390/cancers15051543.

[42] Shiono A, Imai H, Wasamoto S, et al. Real-world data of atezolizumab plus carboplatin and etoposide in elderly patients with extensive-disease small-cell lung cancer[J]. Cancer Med, 2023, 12(1):73-83. DOI:10.1002/cam4.4938.

[43] Zhang CY, Sun H, Su JW, et al. A potential treatment option for transformed small-cell lung cancer on PD-L1 inhibitor-based combination therapy improved survival [J]. Lung Cancer, 2023, 175:68-78. DOI:10.1016/j.lungcan.2022.11.016.

[44] Fujimoto D, Akamatsu H, Morimoto T, et al. Histologic transformation of epidermal growth factor receptor-mutated lung cancer[J]. Eur J Cancer, 2022, 166: 41-50. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.02.006.

[45] Gay CM, Stewart CA, Park EM, et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities[J]. Cancer Cell, 2021, 39(3):346-360.e7. DOI:10.1016/j.ccell.2020.12.014.

[46] Rudin CM, Balli D, Lai WV, et al. Clinical benefit from immunotherapy in patients with SCLC is associated with tumor capacity for antigen presentation[J]. J Thorac Oncol, 2023, 18(9):1222-1232. DOI:10.1016/j.jtho.2023.05.008.

[47] Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. Exploratory biomarker analysis of the phase 3 KEYNOTE-604 study of pembrolizumab plus etoposide for extensive-stage SCLC [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(Suppl 16):8503. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8503.

[48] Shirasawa M, Yoshida T, Shiraishi K, et al. Identification of inflamed-phenotype of small cell lung cancer leading to the efficacy of anti-PD-L1 antibody and chemotherapy[J]. Lung Cancer, 2023, 179:107183. DOI:10.1016/j.lungcan.2023.107183.

[49] Liu Q, Zhang J, Guo CC, et al. Proteogenomic characterization of small cell lung cancer identifies biological insights and subtype-specific therapeutic strategies[J]. Cell, 2024, 187(1): 184-203. e28. DOI: 10.1016/j.cell.2023.12.004.

[50] Nabet BY, Hamidi H, Lee MC, et al. Immune heterogeneity in small-cell lung cancer and vulnerability to immune checkpoint blockade[J]. Cancer Cell, 2024, 42(3):429-443. e4. DOI:10.1016/j.ccell.2024.01.010.

[51] Reck M, Dziadziuszko R, Sugawara S, et al. Five-year survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer treated with atezolizumab in the phase III IMpower133 study and the phase III IMbrella a extension study[J]. Lung Cancer, 2024, 196:107924. DOI:10.1016/j.lungcan.2024.107924.

[52] Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN[J]. ESMO Open, 2022, 7(2):100408. DOI:10.1016/j.esmoop.2022.100408.

[53] Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(1):51-65. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30539-8.

[54] Cheng Y, Wang J, Zhou C, et al. 84P Adebrelimab plus chemotherapy (chemo) as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC): 3-year update of the phase III CAPSTONE-1 study[J]. Immunooncol Technol, 2023, 20(Suppl): 100556. DOI: 10.1016/j.iotech.2023.100556.

·读者·作者·编者·

本刊对来稿中阿拉伯数字的使用要求

题目及文中的数字尽可能使用阿拉伯数字,包括 10 以内的数字。如:乳腺癌胰腺同步转移 1 例;中国胃癌临床试验 10 年进展;5 年生存率。

年份用 4 位数表示,不能简写。如:1999 年(不能写成 99 年)。

小数点前或后若超过 4 位数(含 4 位),应从小数点起向

左或向右每 3 位空半个阿拉伯数字(1/4 汉字)的空隙,不用千分撇“,”分节法;年份、部队代号、仪器型号、标准号等非计量数字不分节。如:ALTER0303 研究;1 230 例患者;miR-1231 表达水平。

本刊编辑部